



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 08 351.0

Anmeldetag: 27. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: 1,3-substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Klostermeyer

(C₃-C₆)-Cycloalkandyl, (C₃-C₆)-Cycloalkendyl, wobei in den Cycloalkandyl- oder Cycloalkendylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Beschreibung

5 1,3-substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen; Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

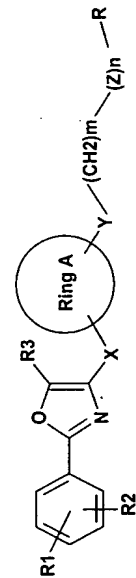
Die Erfindung betrifft 1,3- substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und
10 physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturrähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876 (HOE 1999/S 004)).

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid- senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus WO 2000/64876 zur Verfügung zu stellen. Dies soll insbesondere durch eine Aktivierung des PPAR α -Rezeptors sowie des PPAR γ -Rezeptors erreicht werden.

25 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



I

worin bedeuten:

5 R1, R2

unabhängig voneinander H, F, Br, Cl, SF₅, S-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, Phenoxy, OCF₂CHF₂, OCF₂CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, O(C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy;

10 R3

H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl;

X

(C₁-C₆)-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

15 Y

S, O, Bindung;

m

1 bis 3;

n

0 oder 1;

20 Z

O, S, CO oder CO-NH;

R

H, OH, CH₂-CO-NH-OH, CH₂-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CH₂-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkoxy, NR₄R₅ oder ein 5 – 12 gliedriger mono- oder bicyclischer, ungesättigter, teilweise ungesättigter oder gesättigter Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten und benzannelliert sein kann, wobei der 5-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, CN, SH, COOH, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NO₂, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy, NHSO₂CF₃ oder B(OH)₂ kann;

30 R4

H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 OH, NH₂, SO₂-CF₃, SO₂-Phenyl-CF₃, CO-CF₃, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenyl,
das gegebenenfalls substituiert sein kann durch CH₃ und COOH;

R4 und R5 zusammen mit dem sie tragenden N-Atom einen 5 gliedrigen

5 aromatischen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls wiederum an
einen aromatischen 5 - 7 gliedrigen Ring mit gegebenenfalls ein bis
vier N-Atomen anneliert ist und substituiert sein kann durch: F, Cl, Br,
CF₃, OCF₃, COOH, SO₂CH₃, CN, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-
C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-
Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy;

10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin der zentrale

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C₃-C₆)-Cycloalkandyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein
Sauerstoffatom ersetzt sein kann, und

20 X (C₁-C₆)-Alkandyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom
ersetzt sein kann;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25 Ring A Cyclohexan-1,3-diyl und

X CH₂-O;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

30

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl;

X CH₂-O;

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin der zentrale

5 Cycloalkan-1,3-diylring cis verknüpft ist

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1/R2 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy;

10

R3 (C₁-C₄)-Alkyl.

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

15

Y O;

m 3;

20 n 0;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

25

m 2;

n 0;

30 oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y O;

m 2;

n 1;

m

3;

Z O;

n

0;

5 oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

5 R

Tetrazol, $\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$;

Y O;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

m 1;

Y

O;

10

10

n 0;

m

2;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

n

0;

15 Y Bindung;

15 R

Tetrazol, $\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ oder NR_4R_5 , das für Indol oder 6-Azaindol steht und substituiert sein kann durch F, Br, CN, COOH , $(\text{C}_1\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ oder Benzoxyl;

m 1;

n 0;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

20

der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y

O;

Y Bindung;

m

2;

25 m 1;

25 n

1;

n 1;

Z

O;

Z O.

R

Phenyl oder Thiophen, die weitere Substituenten wie F, COOH , $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, NO_2 , CF_3 , Benzylloxy oder $\text{B}(\text{OH})_2$ tragen können;

30

30

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

Y O;

Y O;

m 1;

5 n 0;

R Phenyl-NHSO₂CF₃, Phenyl-B(OH)₂ tragen kann;

oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

10

Y Bindung;

m 1;

15 n 0;

R NR4R5, das für Pyrrol oder Indol steht und durch COOH substituiert ist;

20 oder Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Y Bindung;

m 1;

25

n 1;

Z O;

30 R Thiophen oder Benzothiophen, die substituiert sein können durch COOH, Cl, CF₃.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

5 Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Unter einem 5 – 12 gliedrigen mono- oder bicyclischen, ungesättigten, teilweise ungesättigten oder gesättigten Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann werden insbesondere verstanden: Phenyl, Indol, 4-Azaindol, 6-Azaindol, 7-Azaindol, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Thiophen, Furan.

R4 und R5 zusammen mit dem sie tragenden N-Atom stehen insbesondere für Pyrrol, Indol, 4-Azaindol, 6-Azaindol, 7-Azaindol, Pyrazol, Triazol, die substituiert sein können durch: F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂CH₃, CN, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, C₁-C₆-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy.

20 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

25 Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Unter einem 5 – 12 gliedrigen mono- oder bicyclischen, ungesättigten, teilweise ungesättigten oder gesättigten Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann werden insbesondere verstanden: Phenyl, Indol, 4-Azaindol, 6-Azaindol, 7-Azaindol, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Thiophen, Furan.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für

medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetalsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 5 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch drapierte Formulierungen und drapierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

10

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen,

30

mit einem inertem flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inertem Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

10

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

20

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

25

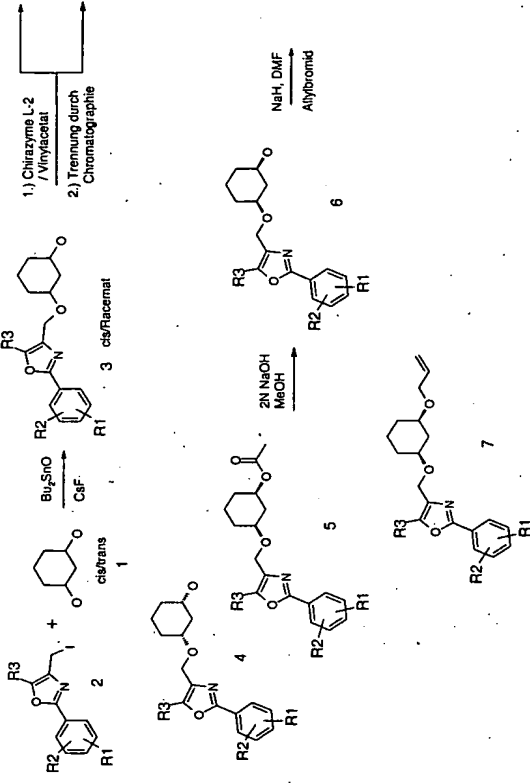
Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

30

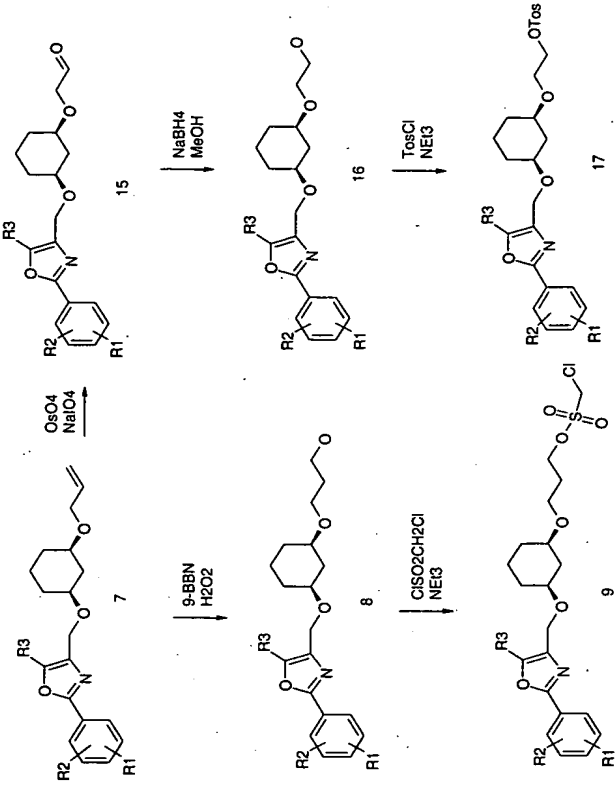
Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoffkonzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können entsprechend den folgenden Reaktionsschemata erhalten werden:

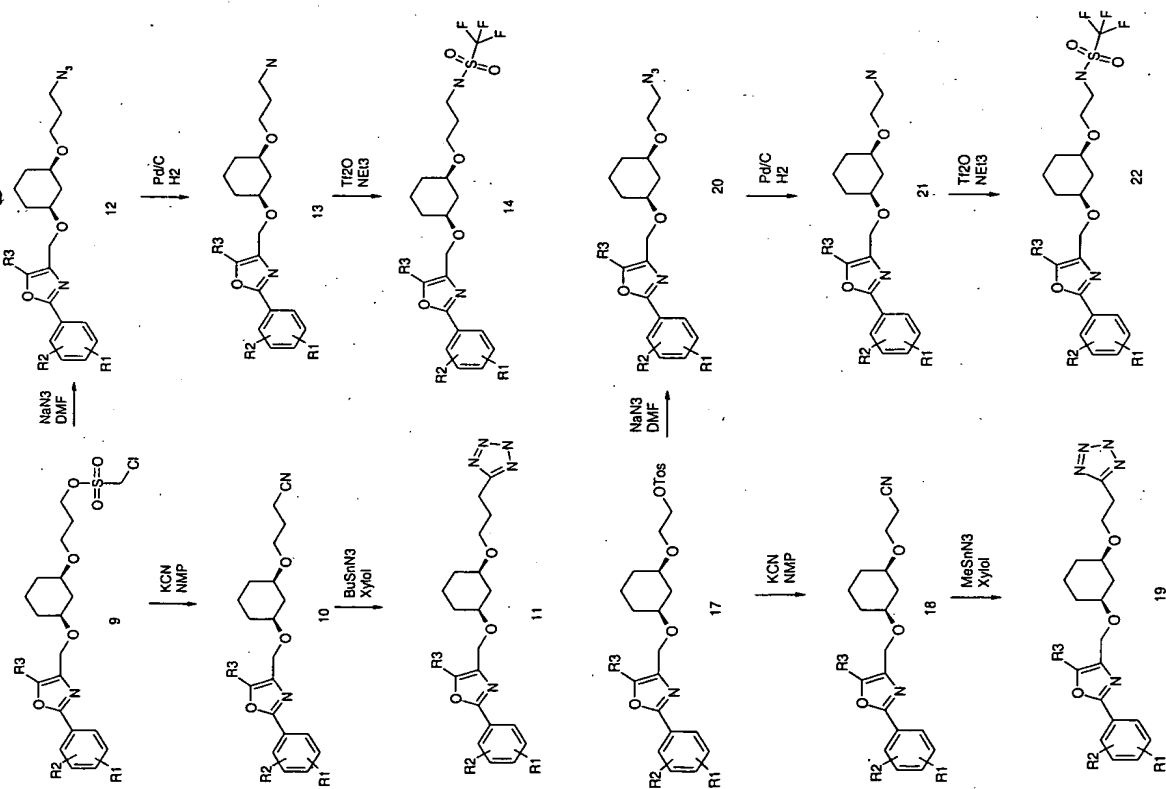
Syntheschema I: Darstellung der zentralen Intermediate 6 und 7



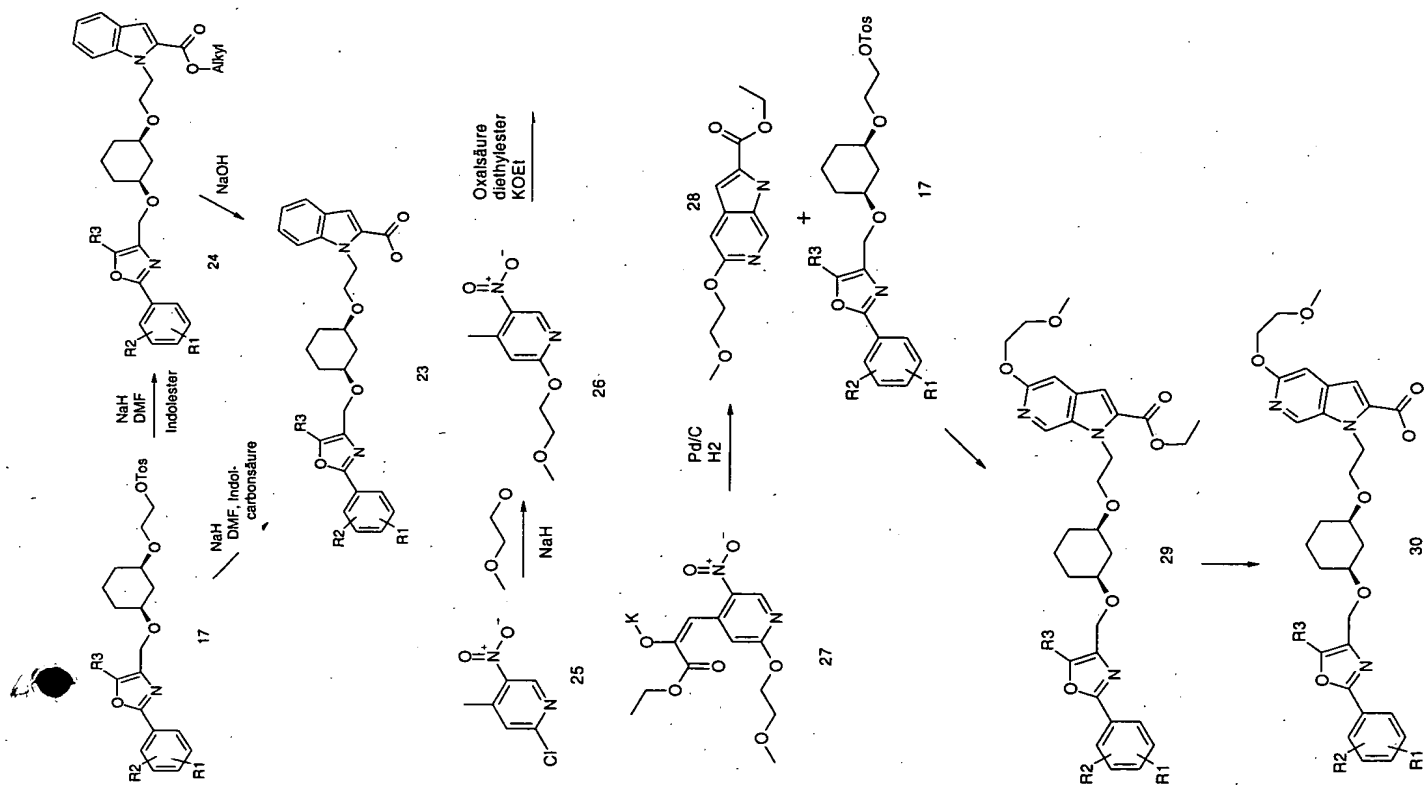
Syntheschema II: Funktionalisierung der Allylgruppe in 7

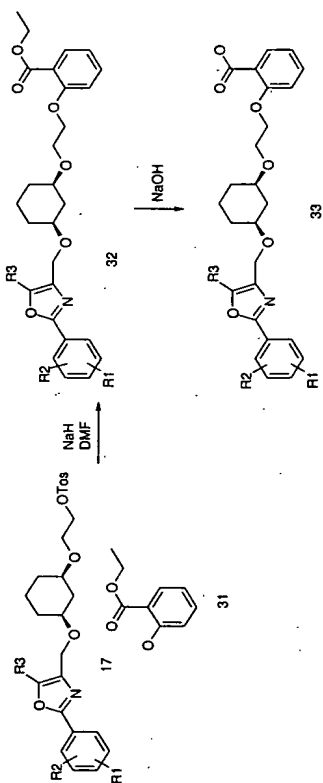


15

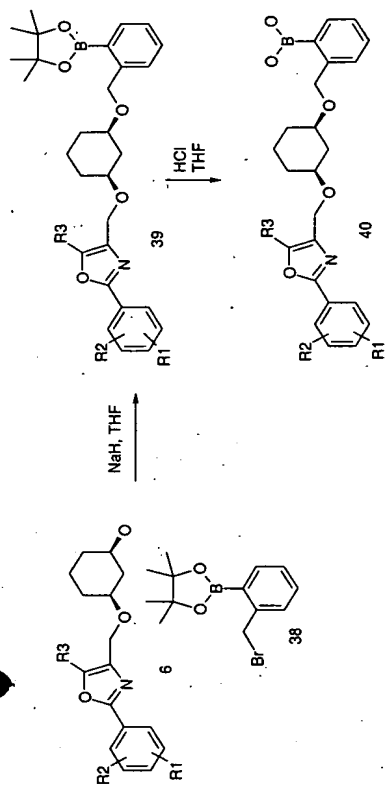
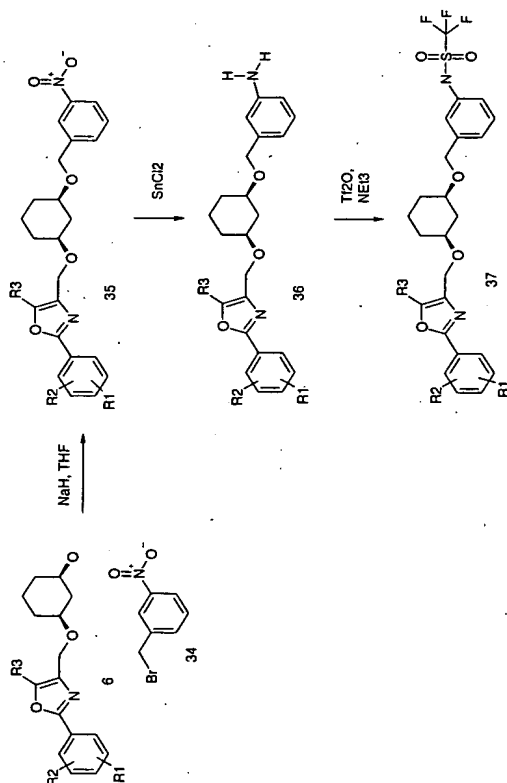


16

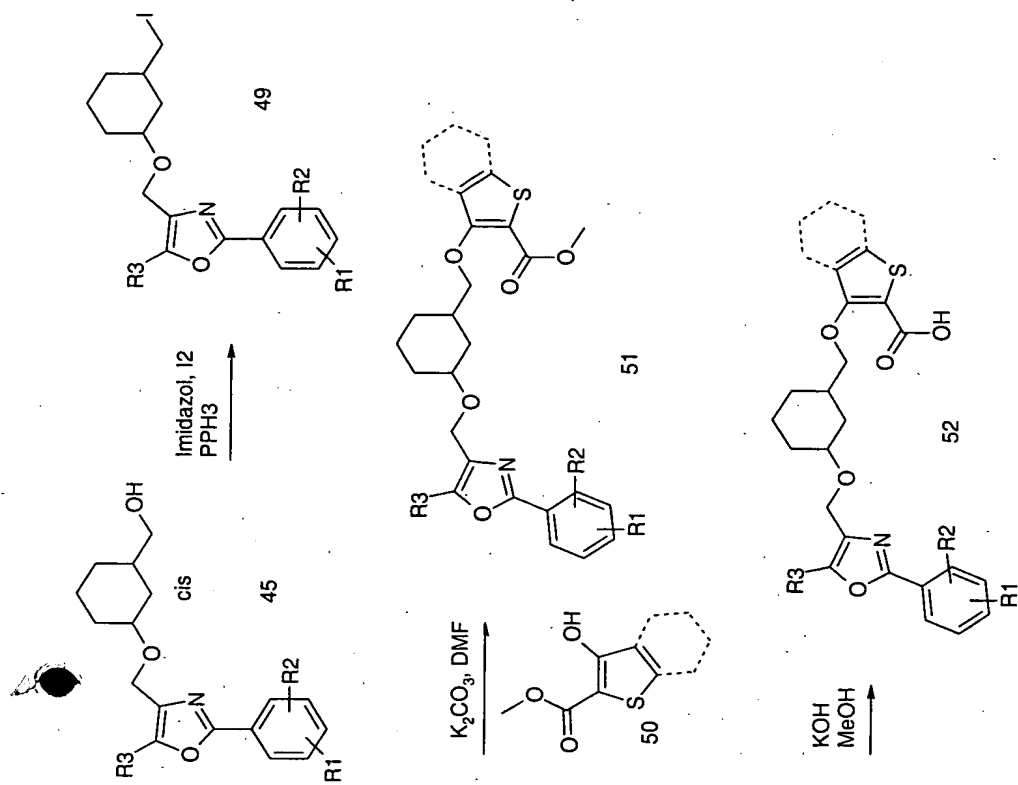
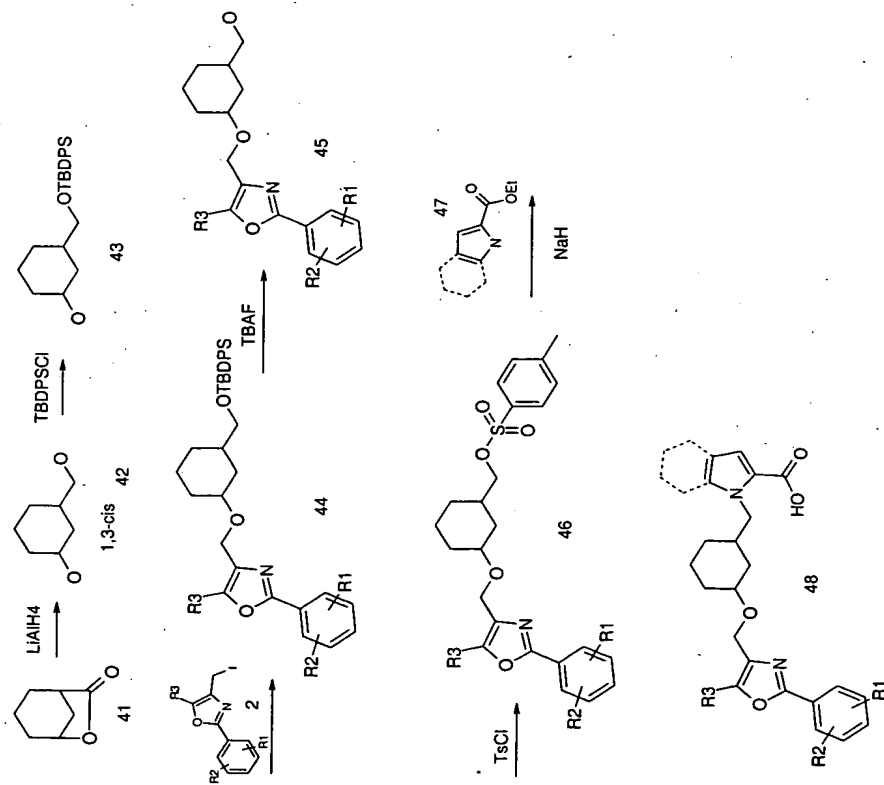




Syntheschema III: Umsetzung von 6 mit funktionalisierten Benzylbromiden



Syntheschema IV:



- 5 Dabei wird die Komponente 1 zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und Iodid 2 durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemp. zu Verbindungen der allg. Struktur 3 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel 3 unter Verwendung von Chirazym L2 und Vinylacetat umgesetzt, dabei entstehen die Verbindungen 4 und 5, von denen 5, nach Trennung, mit Alkalihydroxyden zu Verbindungen der allg. Struktur 6 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

5

Die Verbindung der allgemeinen Formel 6 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert, und mit ungesättigten Bromiden, z. B. Allylbromid, zu Verbindungen der allg. Struktur 7 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10

Die Verbindung der allgemeinen Formel 7 wird unter Verwendung von Hydroborierungsreagenzien, wie z. B. 9-BBN, und nachfolgender Behandlung mit alakischem Wasserstoffperoxid zu Verbindungen der allg. Struktur 8 umgesetzt, die mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Chlormethylsulfonylechlorid, zu Verbindungen der allg. Struktur 9 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

15

Alternativ kann die Verbindung der allgemeinen Formel 7 unter Verwendung von Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zu dem Aldehyd der allg. Struktur 15 umgesetzt werden, der mit komplexen Hydriden, z. B. Natriumborhydrid, zu Verbindungen der allg. Struktur 16 umgesetzt wird. Die weitere Umsetzung von Verbindung der allgemeinen Formel 16 mit Sulfonsäurechloriden, z. B.

20

Toluolsulfonsäurechlorid, ergibt Verbindungen der allg. Struktur 17, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

25

Die Verbindung der allgemeinen Formel 9 wird unter Verwendung von Natriumcyanid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 10 umgesetzt, die mit einem Metallazid, z. B. Tributylzinnazid, zu Verbindungen der allg. Struktur 11 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

30

Alternativ kann die Verbindung der allgemeinen Formel 9 unter Verwendung von Natriumazid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 12 umgesetzt werden, die durch katalytische Hydrierung, z. B. mit

Palladium auf Kohle, zu den Verbindungen der allg. Struktur 13 umgesetzt werden. Die weitere Umsetzung von Verbindung der allgemeinen Formel 13 mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Trifluormethansulfonsäureanhydrid, ergibt Verbindungen der allg. Struktur 14, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

5

Die Verbindung der allgemeinen Formel 17 wird unter Verwendung von Natriumcyanid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 18 umgesetzt, die mit einem Metallazid, z. B. Tributylzinnazid, zu Verbindungen der allg. Struktur 19 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10

Alternativ kann die Verbindung der allgemeinen Formel 17 unter Verwendung von Natriumazid in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. NMP, zu Verbindungen der allg. Struktur 20 umgesetzt werden, die durch katalytische Hydrierung, z. B. mit Palladium auf Kohle, zu den Verbindungen der allg. Struktur 21 umgesetzt werden. Die weitere Umsetzung von Verbindung der allgemeinen Formel 21 mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Trifluormethansulfonsäureanhydrid, ergibt Verbindungen der allg. Struktur 22, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

20

Stickstoffhaltige aromatische Heterocyklen z. B. Pyrrol, Indol, Azaindol, werden durch Behandlung mit starken Basen, z. B. Natriumhydrid, in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die entsprechenden Natriumsalze überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 17 zu Verbindungen der allg.

25

Struktur 23 und 24 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 24 wird unter Verwendung von Alkalihydroxyden zu Verbindungen der allg. Struktur 23 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

30

Azaindol-2-carbonsäureester des Typs 28 werden hergestellt durch nukleophile aromatische Substitution an 2-Chlor-Nitropyridinen (25) mit Alkoholaten und nachfolgender Kondensation mit Oxalsäureestern. Durch reduktive Zyklierung unter Wasserstoff-Atmosphäre erhält man Azaindol-2-carbonsäureester des Typs 28, die wie oben beschrieben mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 17 zu

Verbindungen der allg. Struktur 29 umgesetzt werden können. Nach Verseifung des Esters, die zu Verbindungen der allg. Struktur 22 ähnlichen Verbindungen der allg. Struktur 30.

- 5 Mit einer Hydroxygruppe substituierte Benzoesäureester der allgemeinen Formel 31 und heterocyclische Carbonsäureester, z. B. Thiophen und Furan, werden durch Behandlung mit starken Basen, z. B. Natriumhydrid, in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die entsprechenden Natriumsalze überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 17 zu Verbindungen der allg. Struktur 32 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 32 wird unter Verwendung von Alkalihydroxiden zu Verbindungen der allg. Struktur 33 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 15 Die Verbindung der allgemeinen Formel 6 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert, und mit Benzylbromiden der allgemeinen Formel 34 zu Verbindungen der allg. Struktur 35 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 35 wird unter Verwendung eines Reduktionsmittels, z. B. Zinn(II)chlorid, in einem aprotischen Lösungsmittel zu Verbindungen der allgemeinen Formel 36 umgesetzt, die mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in die Sulfonamide der allgemeinen Formel 37, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 25 Die Verbindung der allgemeinen Formel 6 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert, und mit Benzylbromiden der allgemeinen Formel 38 zu Verbindungen der allg. Struktur 39 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 39 wird mit wässriger Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel 40 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 30 Das Lacton 41 wird mit Lithiumalanat zum Diol 42 reduziert, das selektiv mono-Silyl geschützt werden kann (43). Die Verbindung der allgemeinen Formel 43 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert, und mit Phenylloxazoyliodiden der allgemeinen Formel 2 zu Verbindungen der allg. Struktur 44 umgesetzt. Die Verbindung der

allgemeinen Formel 45 wird mit Fluorid, z. B. TBAF, desilyliert, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel 45 erhält, die man mit Sulfonsäurechloriden, z. B. Toluolsulfonsäurechlorid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel 46 umsetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 5 Stickstoffhaltige aromatische Heterocyclen der allgemeinen Formel 47, z. B. Pyrrol, Indol, Azaindol, werden durch Behandlung mit starken Basen, z. B. Natriumhydrid, in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die entsprechenden Natriumsalze überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 48 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 15 Mit einer Hydroxygruppe substituierte heterocyclische Carbonsäureester, z. B. Thiophen und Benzothiophen, werden in Gegenwart von schwachen Basen, z. B. Kaliumcarbonat, in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. DMF, in die deprotoniert und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 49 zu Verbindungen der allg. Struktur 51 umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel 51 wird unter Verwendung von Alkalihydroxiden zu Verbindungen der allg. Struktur 52 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Andere Verbindungen der Formel I können entsprechend oder nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

- 25 Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselerkrankungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

- 30 Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die

beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antidiaposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

5

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

15

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaquaside, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, Gl 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Imipitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.

10 HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

10

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

20

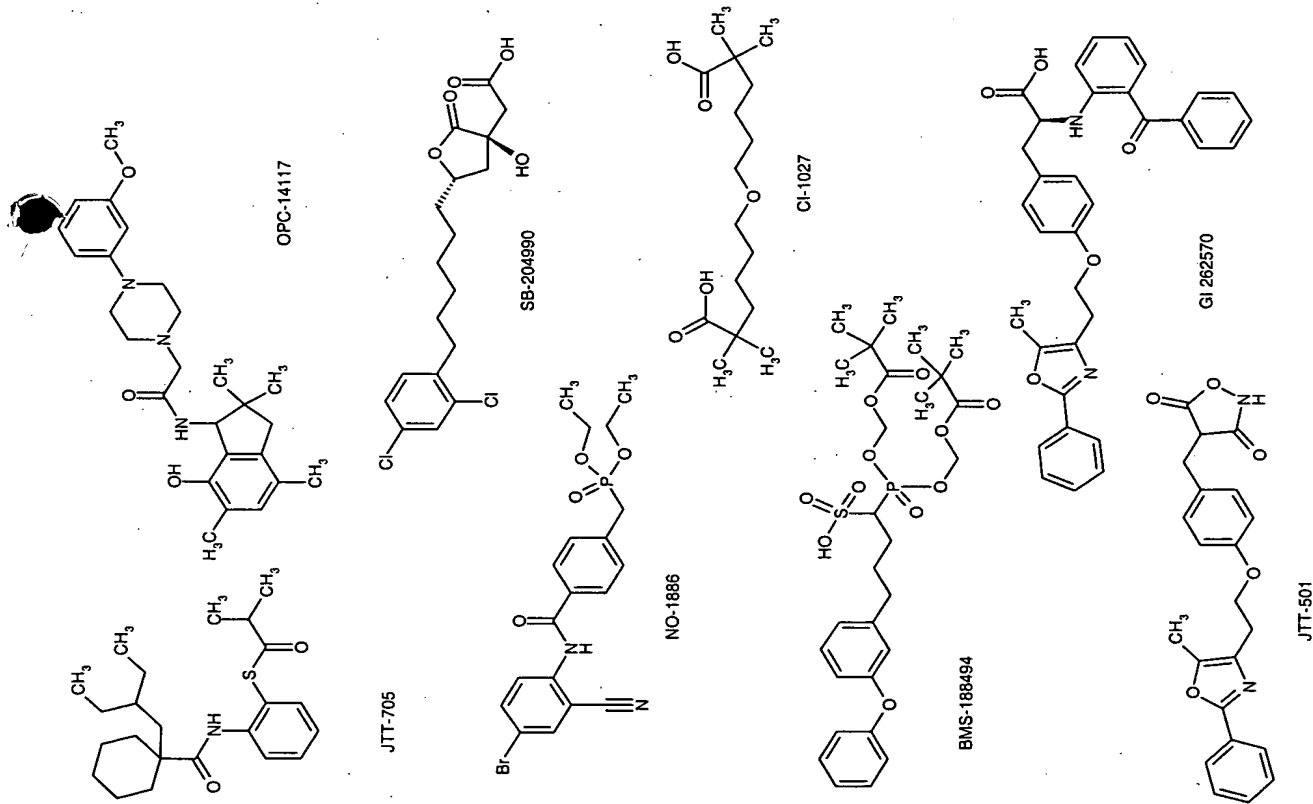
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

25

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. [2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]-5,7-dimethyl-indol-1-yl]-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramin), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyle)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavska-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.
- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.
- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.
- Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.
- 10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.
- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.
- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/Caromax® (Zunft H.J., et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.
- 20 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorsehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.
- 25



Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

- 5 Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen PPAR α , PPAR δ und PPAR γ unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von PPAR γ , PPAR γ_1 und γ_2 . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30 NH $_2$ -terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig, Jimenez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

- 10 Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen, insulinseziernde Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-

Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.

- 25 Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass PPAR γ eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie, Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder. Die Adipozyten können sich durch die Bildung von

Tumornekrosefaktor α (TNF α) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

5 Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsames Heilen von Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

10 Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von

15 Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

25 Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselerkrankungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien 30 assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3.174.901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

5 Es wurde beobachtet, dass PPARy-Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPARy-Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

10 Darüber hinaus wurden PPARy-Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

20 Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPARy-Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5.814.647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

25 Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von 30 Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise

entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR α -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

10 Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR α -Agonisten die NF κ B-medierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die Enzymplade der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staelens et al, Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR α wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettigen Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Isseemann und Green, *ibid.*; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992).

Pharmakologische PPAR α -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Genfibrozil und Bezafibrat sind ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmalipidglyceriden sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR α ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR δ wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR δ wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR α -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63).

Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR δ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Gefäße. Koronare Herzkrankheit

umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle.

PPAR γ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und spielen keine Rolle bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von PPAR γ ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann,

Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956,

1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR γ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC

10 224, 431-437 (1996) beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich

Fibraten und Fettsäuren die transkriptionale Aktivität von PPARs aktivieren,

wurden nur Prostaglandin J $_2$ -Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-

Deoxy-Delta 12 , 14-Prostaglandin J $_2$ (15d-PGJ $_2$) als natürliche Liganden

identifiziert, die spezifisch für den PPAR γ -Subtyp sind, der auch an

15 Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR γ -abhängige

Adipogenese, aktiviert PPAR α aber nur in hohen Konzentrationen (Formann,

Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer,

Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein

weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer

20 pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR α oder sowohl PPAR α als auch PPAR γ aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein

müssten, die zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie,

nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr.

25 Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH)

eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes

insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dislipidämie

und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem

Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie

30 gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie

bei denselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von 5 Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen, Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationsschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez:

PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol.

10 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of

PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ; Ines Pineda

Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels:

Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional

control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

15

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPAR α

20 binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transkribierte HEK-

Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPAR α -

Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.

Die Aktivität von PPAR α -Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der

nachfolgend beschrieben ist:

25

Die PPAR α -Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-

Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen

versehen ist: 10% cs-FKS (fötales Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone),

30 Antibiotika (0,5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-

019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin- Lösung [#15140-031, Life

Technologies)) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturfラスchen (# 33111, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000 Zellen pro Loch einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10 µM; 3,3 µM; 1 µM; 0,33 µM; 0,1 µM; 0,033 µM; 0,01 µM; 0,0033 µM; 0,001 µM; 0,00033 µM; und 0,0001 µM). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft. Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0,1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1h bei -20°C eingefroren, um die Zellyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei Raumtemperatur erfolgt, werden 50 µl Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropicx) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmeßgerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasereaktion wird in dem Meßgerät durch Zupipettieren von je 50 µl Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropicx) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers (LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC₅₀-Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

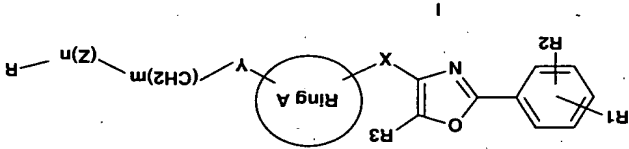
Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

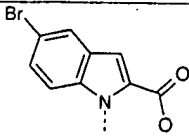
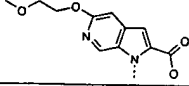
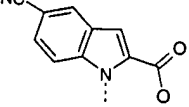
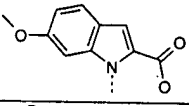
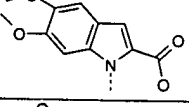
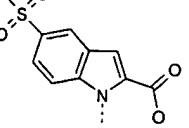
Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
II	331
VII	469
XI	361
XIV	106
XV	519
XXI	530
XXIII	222
XXVI	24
XXXI	66

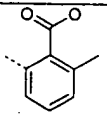
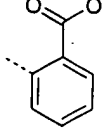
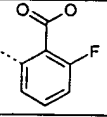
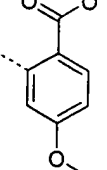
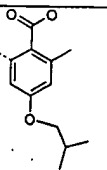
Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den PPAR α -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al.: PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ;I. Pineda et al.: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.



	R1	3-Me	H	R2	Me	CH2O	O	1,3-Cy	3	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	IV	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	V	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	VI	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	VII	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3
	R1	3-Me	H	R2	Me	CH2O	O	1,3-Cy	3	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	IV	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	V	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	VI	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3	VII	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	0	-	5-Tetrazol	NH-SO2CF3

	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
VIII	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	0	-	
IX	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	0	-	
X	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	0	-	
XI	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	0	-	
XII	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	0	-	
XIII	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	0	-	

	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
XIV	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XV	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XVI	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XVII	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	1	O	
XVIII	3-Me	H	Me	CH ₂ O	O	1,3-Cy	2	1	O	

BEST AVAILABLE COPY

Ring A: 1,3-Cy = cis Cyclohexan-1,3-diyl mit der Stereochemie nach Cahn-Ingold-Prelog, wie sie in den Beispielen angegeben ist.
R: ----- gibt die Verknüpfung an.

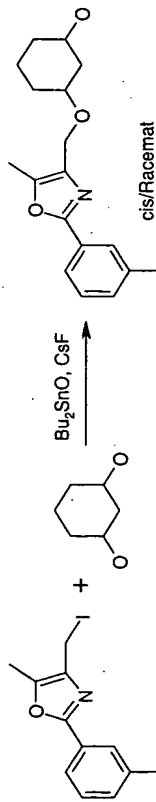
	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
XXVI	4-Me	H	Me	CH2O	-	1,3-Cy	1	0	-	
XXVII	4-Me	H	Me	CH2O	-	1,3-Cy	1	0	-	
XXVIII	3-Ome	H	Me	CH2O	-	1,3-Cy	1	0	-	
XXIX	4-Me	H	Me	CH2O	-	1,3-Cy	1	1	0	
XXX	4-Me	H	Me	CH2O	-	1,3-Cy	1	1	0	
XXXI	4-Me	H	Me	CH2O	-	1,3-Cy	1	1	0	

	R1	R2	R3	X	Y	Ring A	m	n	Z	R
XIX	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	0	
XX	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	0	
XXI	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	0	
XXII	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	0	
XXIII	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	2	1	0	
XXIV	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	1	0	-	
XXV	3-Me	H	Me	CH2O	O	1,3-Cy	1	0	-	

Die nachstehend aufgeführten Beispiele und Herstellungsverfahren dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol

5



21.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 30.3 g Dibutylzinnoxid in 450 ml Toluol gelöst und unter Rückfluss am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das

10

Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert.

Nach 3 Std. wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gekühlt und mit 300 ml

DMF, 29 g 4-iodomethyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol und 23.5 g Cäsiumfluorid

versetzt. Man rührt 18 Std. bei Raumtemp. nach. Das Reaktionsgemisch wird

durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung

gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-

Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 -> 1:4) gereinigt. Man

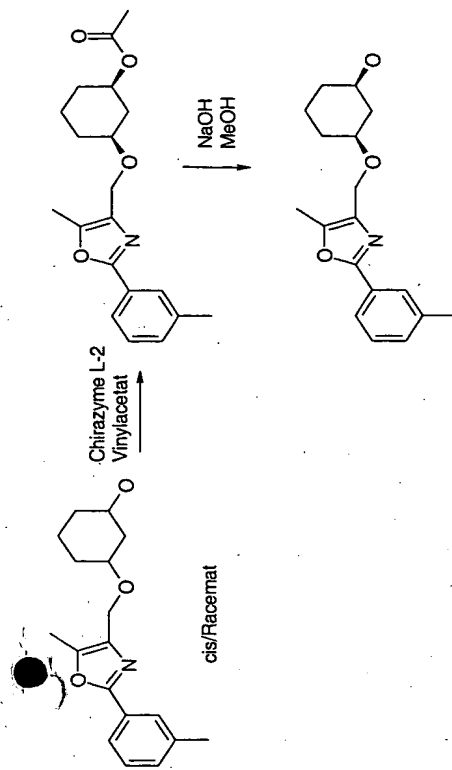
erhält 58 g rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol als

gelblichen Feststoff, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. $C_{18}H_{23}NO_3$

(301.39), MS (ESI): 302 ($M + H^+$).

20

3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol



25 g rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1,3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach ca dreistündigem Rühren bei Raumtemp. (LC-MS Kontrolle auf 40-45% Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-

5

Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8

g des Acetats **3** als farbloses Öl: $C_{20}H_{25}NO_4$ (343.43), MS (ESI): 344 ($M + H^+$),

Man nimmt das Acetat in 170 ml Methanol auf und rührt nach Zugabe von 27 ml

2N NaOH für eine Stunde bei Raumtemp.. Der größte Teil des Lösungsmittels wird

im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die

org. Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über

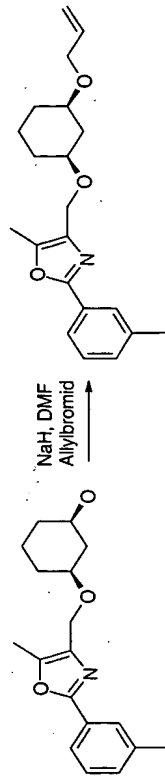
Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält

6,7 g 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol als

gelblichen Feststoff. $C_{18}H_{23}NO_3$ (301.39), MS (ESI): 302 ($M + H^+$).

10

4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxy)methyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol



Zu einer Lösung von 2,2 g 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 30 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp. 470 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

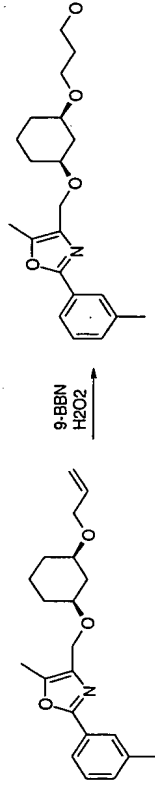
Anschließend werden 1,36 ml Allylbromid addiert man rührt bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz, eventuell werden weiteres Natriumhydrid und Allylbromid zugegeben. Bei vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle) werden 100 ml

Ethylacetat und 150 ml ges NaCl-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat =

3:1) gereinigt. Man erhält 2,3 g 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol 5 als farbloses Öl. $C_{21}H_{27}NO_3$ (341.45), MS (ESI): 342 (M + H⁺).

3-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-1-ol

15



3,3 g 4-((1R,3S)-3-(Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol

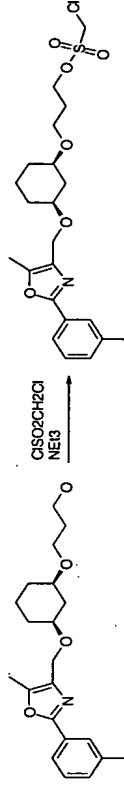
werden in 70 ml trockenem THF gelöst und bei Raumtemp. mit 20 ml 9-BBN 0,5 M in THF versetzt. Man rührt 4 h bei dieser Temperatur und gibt nacheinander 10 ml Wasser, 10 ml 2 N NaOH und 5 ml H₂O₂ 30%ig zu. Man rührt 18 h bei Raumtemp. und erhitzt nachfolgend für 1 h auf 40°C. Nach dem Erkalten gibt man 50 ml

Wasser zu, extrahiert zweimal mit 100 ml Methyl-tert.-butylether und wäscht die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der

Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:2) gereinigt. Man erhält 1,56 g 3-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-

ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-1-ol als farbloses Öl. $C_{21}H_{29}NO_4$ (359.47), MS (ESI): 360 (M + H⁺).

4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl ester



5 1,56 g 3-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-

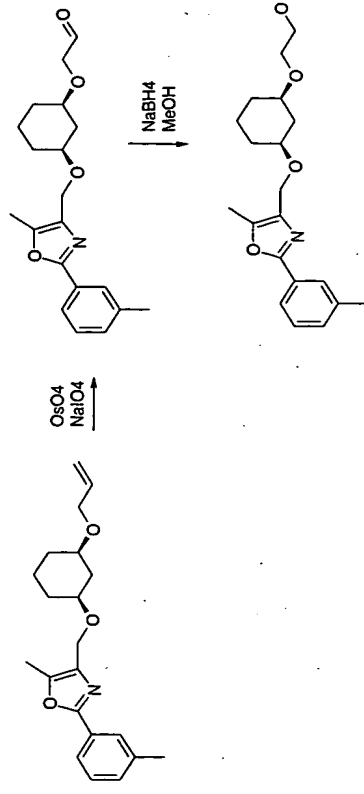
propan-1-ol werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 0,7 ml Pyridin und 0,45 ml Chlormethansulfonsäurechlorid versetzt. Nach fünfständigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Gemisch auf Eis/1 N HCl gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das

10 Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 1,8 g des 4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

cyclohexyloxy]-propyl ester als farbloses Öl. $C_{22}H_{30}ClNO_6S$ (472.00), MS (ESI): 473 (M + H⁺),

15

2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethanol



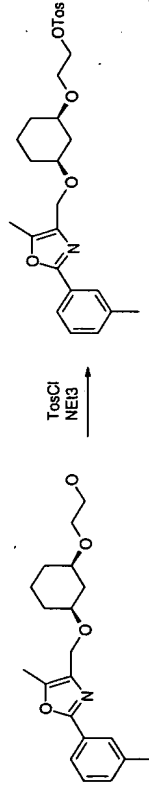
20

2,3 g 4-((1R,3S)-3-(Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol

werden in 65 ml Methyl-tert.-butylether gelöst und bei 0°C mit 65 ml Wasser, 4,4 g

- 10 Natriummetaperiodat und 3,3 ml einer 2,5%igen Lösung von-Osmiumtetroxid in tert.-Butanol versetzt. Nach 20 min wird langsam auf 40°C erwärmt. Nach 2 h wurden weitere 700 mg Natriummetaperiodat zugegeben und 2 h bei 45°C gerührt. Man addierte 140 ml ges Natriumthiosulfatlösung und extrahierte mit Methyl-tert.-butylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält den 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd ((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd wird als Rohprodukt in 60 ml trockenem Methanol aufgenommen und mit 300 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 1,5 h wird mit 3 ml Aceton gequenchet und aufkonzentriert. Man nimmt den Rückstand auf in 50 ml EE/50 ml ges Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet die org. Phase über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:3) gereinigt. Man erhält 1,6 g 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethanol als farbloses Öl. C₂₀H₂₇NO₄ (345,44), MS (ESI): 346 (M + H⁺).

- 20 Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester



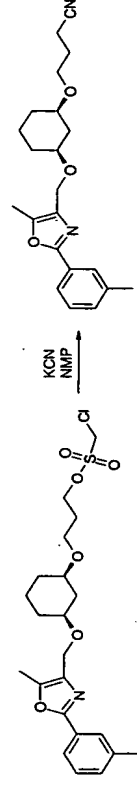
- 25 1,6 g 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethanol werden in einer Mischung aus 30 ml Dichlormethan und 3,6 ml Pyridin gelöst und 1,2 g 4-Tosylchlorid sowie 50 mg Dimethylaminopyridin zugegeben. Man rührt 18 h bei Raumtemp., gießt anschließend auf 2N HCl/Eis und extrahiert die wässrige Phase mit 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 2:1) gereinigt. Man erhält Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester als farbloses Öl. C₂₇H₃₃NO₆S (513,66), MS (ESI): 514 (M + H⁺).

5

Beispiel I

1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butyronitril

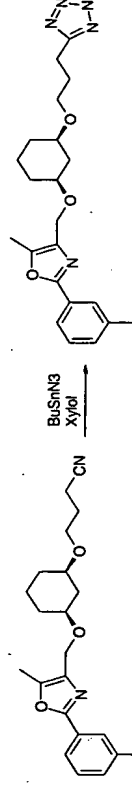


10

- 472 mg des 4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure 3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl ester werden in 3 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 200 mg Kaliumcyanid sowie 30 mg Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Man rührt 3 h bei 60°C und nimmt nach dem Erkalten in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält das (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butyronitril als farbloses Öl. C₂₂H₂₈N₂O₃ (368,48), MS (ESI): 369 (M + H⁺).

20

(1R,3S)-5-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl-2H-tetrazol



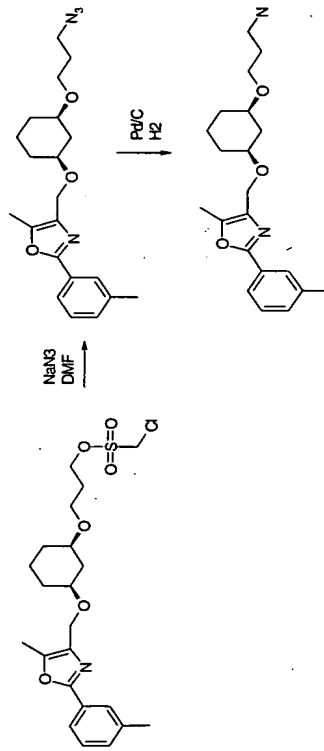
- 25 333 mg (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butyronitril werden in 5 ml Xylol gelöst und 919 mg Tributylzinnazid zugegeben. Man rührt 18 h bei 120°C und rührt nach dem Erkalten mit 0,5 ml TFA aus. Das

Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-5-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propyl]-2H-tetrazol als farbloses Öl. $C_{22}H_{29}N_5O_3$ (411.51), MS (ESI): 412 ($M + H^+$).

5

Beispiel II

1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propylamin



10 472 mg des 4-((1R,3S)-Chloro-methanesulfonsäure3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-yl-methoxy)-cyclohexyloxy]-propylester werden in 3 ml N-

Methylpyrrolidon gelöst und 200 mg Natriumazid zugegeben. Man rührt 3 h bei 60°C und nimmt nach dem Erkalten in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-

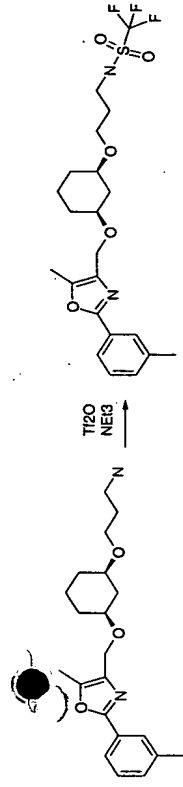
Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das 4-((1R,3S)-[3-(3-Azido-

propoxy)-cyclohexyloxy]methyl]-5-methyl-2-m-tolyl-oxazole als farbloses Öl.

15 $C_{21}H_{29}N_4O_3$ (384.48), MS (ESI): 385 ($M + H^+$). Das Rohazid wird in 20 ml Methanol aufgenommen und mit 50 mg Pd/C 10% bei 1 bar Wasserstoffatmosphäre für 3 h hydriert. Man filtriert vom Katalysator und erhält (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propylamin als farbloses Öl. $C_{21}H_{29}N_2O_3$ (358.48), MS (ESI): 359 ($M + H^+$).

(1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-oxyl]-propyl]-methanesulfonamid

25



95 mg (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propylamin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst 0,1 ml Triethylamin zugegeben und auf -78°C abgekühlt. Man gibt 60 µl Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu

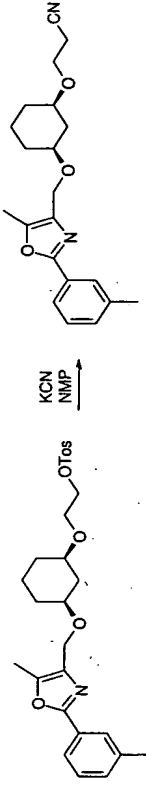
5 und lässt langsam auf Raumtemp. kommen. Nach 3 h wurden alle flüchtigen

Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in DMF aufgenommen und filtriert. Die Verbindung wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-oxyl]-propyl]-methanesulfonamid als farbloses Öl. $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5$ (490.55), MS (ESI): 491 ($M + H^+$).

10

Beispiel III

(1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionitril

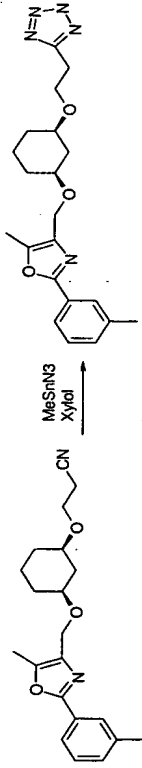


15

500 mg Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester werden in 3 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 200 mg Kaliumcyanid sowie 30 mg Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Man rührt 8 h bei 50°C und nimmt nach dem Erkalten in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionitril als farbloses Öl. $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368.48), MS (ESI): 369 ($M + H^+$).

25

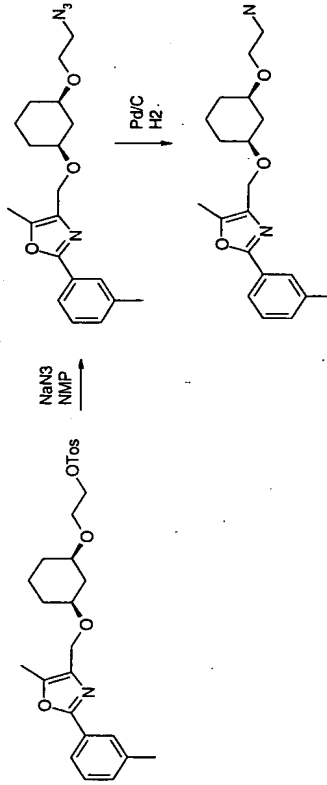
(1R,3S)-5-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-2H-tetrazol



- 5 100 mg (1R,3S)-4-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionitril werden in 5 ml Xylol gelöst und 82 mg Trimethylzinnazid zugegeben. Man rührt 24 h bei 130°C und rührt nach dem Erkalten mit 0,5 ml TFA aus. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-5-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-2H-tetrazol als farbloses Öl. $C_{21}H_{27}N_5O_3$ (397.48), MS (ESI): 398 ($M + H^+$).

Beispiel IV

(1R,3S)-3-[3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]amine

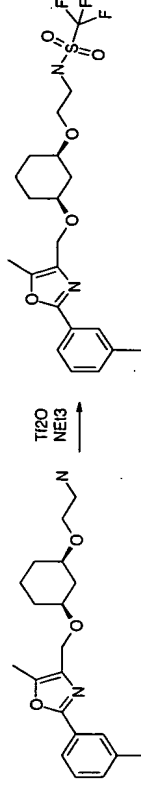


- 500 mg Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester werden in 5 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 200 mg Natriumazid zugegeben. Man rührt 5 h bei 40°C und nimmt nach dem Erkalten in 20 ml Ethylacetat/20 ml mit ges. NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man

erhält das (1S,3R)-4-[3-(2-Azido-ethoxy)-cyclohexyloxy]methyl]-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl. $C_{20}H_{28}N_4O_3$ (370.46), MS (ESI): 371 ($M + H^+$). Das

Rohazid wird in 20 ml Methanol aufgenommen und mit 50 mg Pd/C 10% bei 1 bar Wasserstoffatmosphäre für 3 h hydriert. Man filtriert vom Katalysator und erhält (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylamin als farbloses Öl. $C_{20}H_{28}N_2O_3$ (244.46), MS (ESI): 345 ($M + H^+$).

(1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-oxy]-ethyl]-methanesulfonamid

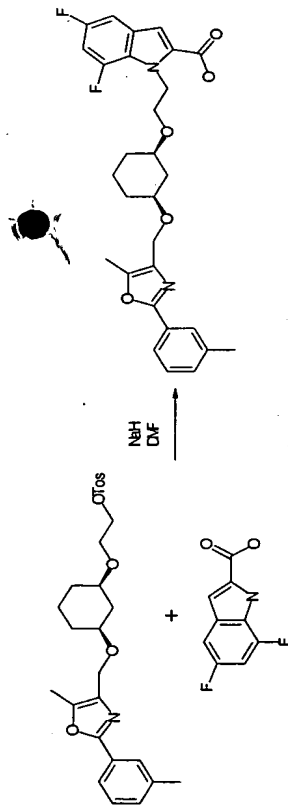


- 95 mg (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylamin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst, 0,1 ml Triethylamin zugegeben und auf -78°C abgekühlt. Man gibt 60 µl Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu und lässt langsam auf Raumtemp. kommen. Nach 3 h wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in DMF aufgenommen und filtriert. Die Verbindung wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-oxy]-ethyl]-methanesulfonamid als farbloses Öl. $C_{21}H_{27}F_3N_2O_5S$ (476.52), MS (ESI): 477 ($M + H^+$).

Beispiel V

(1R,3S)-5,7-Difluoro-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indole-2-carbonsäure

25

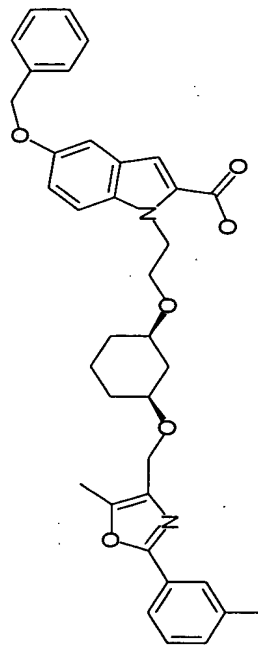


79 mg 5,7-Difluorindolcarbonsäure werden in 2 ml trockenem DMF gelöst und mit

- 5 34 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. werden 100 mg Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester gelöst in 2 ml DMF zugegeben. Man rührt bei 65°C bis zum vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle). Es werden 50 µl TFA zugegeben, filtriert und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 40 mg (1R,3S)-5,7-Difluoro-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indole-2-carbonsäure als farbloses Öl. $C_{28}H_{30}F_2N_2O_5$ (524.56), MS (ESI): 525 ($M + H^+$).

Beispiel VI

- 15 (1R,3S)-5-Benzoyloxy-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure



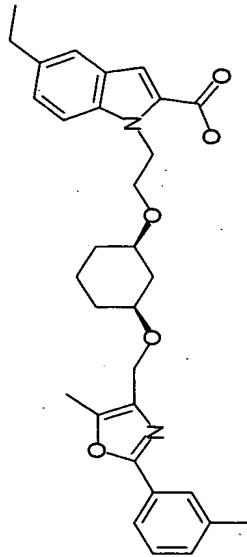
20

Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5-Benzoyloxy-1H-indol-2-carbonsäure erhält man

analog zu Beispiel V (1R,3S)-5-Benzoyloxy-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 594,71 ($C_{36}H_{38}N_2O_6$), MS (ESI): 595 ($M + H^+$).

5 Beispiel VII

(1R,3S)-5-Ethyl-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure



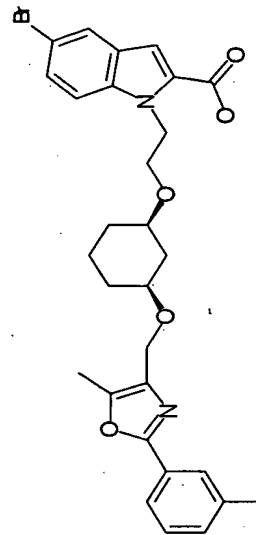
10

Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5-Ethyl-1H-indol-2-carbonsäure erhält man analog zu Beispiel V (1R,3S)-5-Ethyl-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 516,64 ($C_{31}H_{38}N_2O_5$), MS (ESI): 517 ($M + H^+$).

15

Beispiel VIII

(1R,3S)-5-Bromo-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure

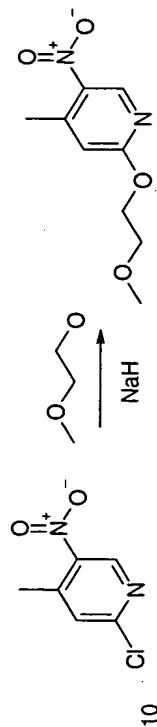


20

- Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5-Bromo-1H-indol-2-carbonsäure erhält man analog zu Beispiel I (1R,3S)-5-Bromo-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure mit dem
- 5 Molekulargewicht 567,48 ($C_{29}H_{33}BrN_2O_5$), MS (ESI): 568 ($M + H^+$).

Beispiel IX

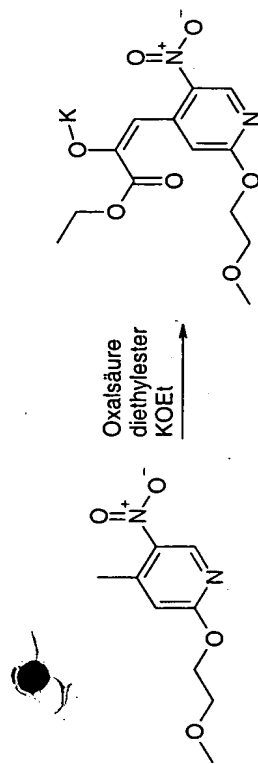
2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridin



- 10 In 10 ml Etylenglycolmonomethylether wurden 60-proz. Natriumhydrid-Suspension eingetragen und bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt.
- 15 Man trägt 516 mg 2-Chloro-4-methyl-5-nitro-pyridin ein und rührt bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur. Man addiert 20 ml Wasser und extrahiert mit Methyl-tert.-butylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:3) gereinigt. Man erhält 2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridin als farbloses Öl. $C_9H_{12}N_2O_4$ (212.21), MS (ESI): 213 ($M + H^+$).

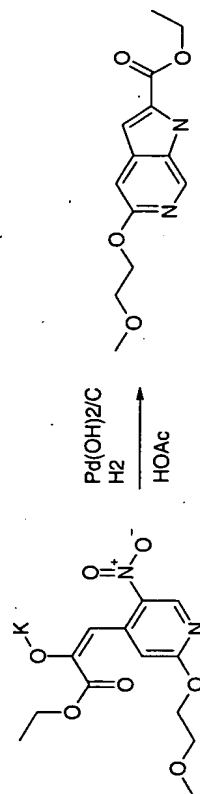
3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionsäureethylester-Kaliumsalz

25



- 1,86 g Kalium werden in 120 ml trockenem Diethylether vorgelegt und 15 ml EtOH langsam zugegeben. Man kühlt auf 0°C. 5 g 2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridin werden in 15 ml trockenem Ether und 3 ml EtOH gelöst und zugegeben. In 100 ml Toluol wurden 27,5 g. Oxalsäurediethylester gelöst und bei 0°C in 45 min zugetropft. Man rührt 24 h bei Raumtemp. Man lässt den Niederschlag absitzen, filtriert und wäscht den Niederschlag mit Ether/n-Heptan 1:1. Der Niederschlag wird in Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionsäureethylester-Kaliumsalz als roten Feststoff. (LC-MS protonierte Form) $C_{13}H_{16}N_2O_7$ (312.28), MS (ESI): 313 ($M + H^+$).

5-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolol[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethylester



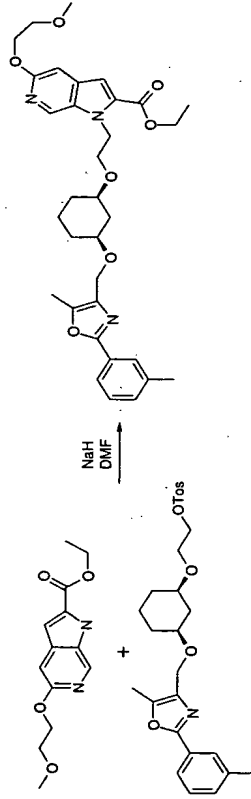
- 20 3,5 g getrocknetes 3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionsäureethylester-Kaliumsalz werden in 50 ml MeOH gelöst und mit 2 ml Essigsäure versetzt. Nach Zugabe von 500 mg Palladiumhydroxid/C 20% wird unter 1 atm Wasserstoff gerührt. Nach 5 h erfolgt die Zugabe von weiteren 200 mg Katalysator und 0,75 ml Trifluorethanol. Nach weiteren 3 h werden alle flüchtigen

Bestandteile im Vakuum entfernt und 20 ml ges Natriumhydrogencarbonat-Lösung addiert und Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:2) gereinigt. Man erhält 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester als gelblichen Feststoff. $C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264.28), MS (ESI): 265 ($M + H^+$).

5

5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester

10



66 mg 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester werden in 2 ml trockenem DMF gelöst und mit 12 mg 60-proz. Natriumhydrid-

15

Suspension versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. werden 100 mg des Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester Toluol-4-sulfonsäure((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-

ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester in 2 ml DMF zugegeben. Man rührt bei 40°C bis zum vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle). Nach dem Erkalten wird mit ges.

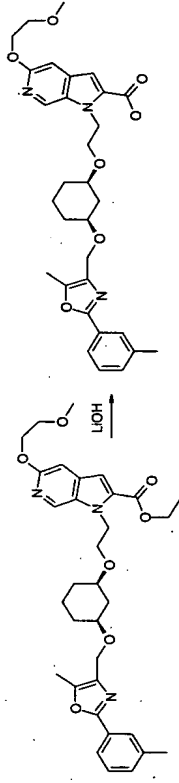
20

NaCl-Lösung und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:2) gereinigt. Man erhält 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-

25

carbonsäureethyl ester als gelblichen Feststoff. $C_{33}H_{41}N_3O_7$ (591.71), MS (ESI): 592 ($M + H^+$).

(1R,3S)-5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäure



5

60 mg 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäureethyl ester werden in 2 ml THF/Methanol 3:1 gelöst und mit 0,15 ml einer 1 N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemp. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, der Rückstand in DMF/Acetonitril aufgenommen, 70 µl TFA zugegeben, filtriert und das Gemisch durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 14 mg (1R,3S)-5-(2-Methoxy-ethoxy)-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-carbonsäure als farbloses Öl.

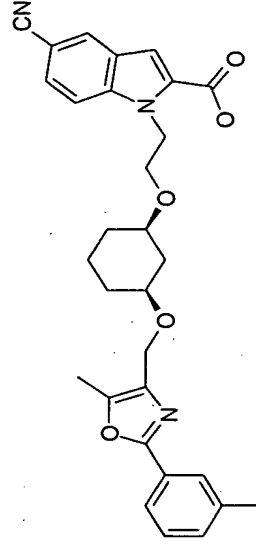
10

$C_{31}H_{37}N_3O_7$ (563.66), MS (ESI): 564 ($M + H^+$).

15

Beispiel X

(1R,3S)-5-Cyano-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure



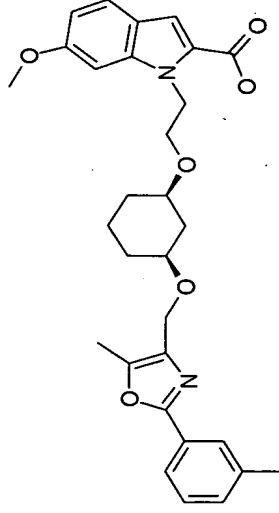
20

Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 5-Cyano-1H-indol-2-carbonsäureethyl ester erhält

man analog zu Beispiel IX das (1R,3S)-5-Cyano-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 513.60 ($C_{30}H_{31}N_3O_5$), MS (ESI): 514 ($M + H^+$).

5 Beispiel XI

(1R,3S)-6-Methoxy-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure



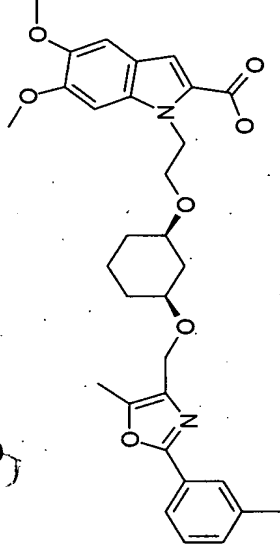
10

Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl) ester und 6-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester erhält man analog zu Beispiel IX (1R,3S)-6-Methoxy-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 518.62 ($C_{30}H_{34}N_2O_6$), MS (ESI): 519 ($M + H^+$).

Beispiel XII

(1R,3S)-5,6-Dimethoxy-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indole-2-carbonsäure

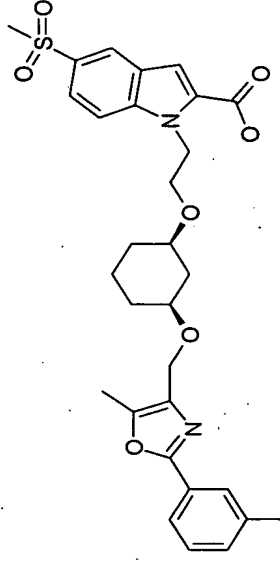
20



Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl) ester und 5,6-Dimethoxy-1H-indol-2-carbonsäureethylester erhält man analog zu Beispiel IX (1R,3S)-5,6-Dimethoxy-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indol-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 548.64 ($C_{31}H_{36}N_2O_7$), MS (ESI): 549 ($M + H^+$).

Beispiel XIII

10 (1R,3S)-5-Methanesulfonyl-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indole-2-carbonsäure

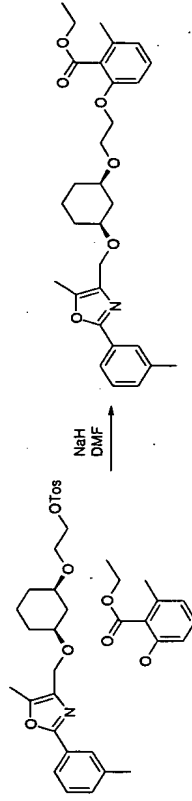


15 Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethylester und 5-Methanesulfonyl-1H-indol-2-carbonsäuremethylester erhält man analog zu Beispiel IX (1R,3S)-5-Methanesulfonyl-1-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl]-1H-indole-2-carbonsäure mit dem Molekulargewicht 566.68 ($C_{30}H_{34}N_2O_7S$), MS (ESI): 567 ($M + H^+$).

Beispiel XIV

(1R,3S)-2-Methyl-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäureethyl ester

5



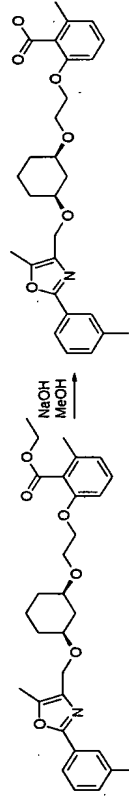
90 mg 2-Hydroxy-6-methyl-benzoesäureethylester werden in 2 ml trockenem DMF gelöst und mit 23 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. werden 100 mg Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester in 2 ml DMF zugegeben. Man rührt bei 40°C bis zum vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle). Nach dem Erkalten wird mit ges. NaCl-Lösung und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält (1R,3S)-2-Methyl-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäureethyl ester als gelbliches Öl. $C_{30}H_{37}NO_6$ (507.63), MS (ESI): 508 ($M + H^+$).

10

15

(1R,3S)-2-Methyl-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure

20



Ungereinigter (1R,3S)-2-Methyl-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäureethyl ester werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 0,25 ml einer 5 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Man rührt 8 h bei 60°C und 12 h bei 80°C. Nach dem Erkalten wird in 2N HCl/Ethylacetat

25

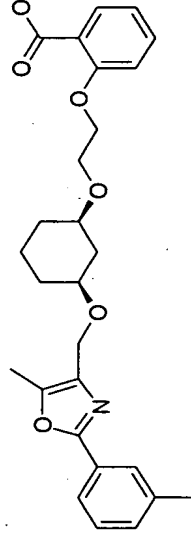
aufgenommen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-2-Methyl-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure als farbloses Öl. $C_{28}H_{33}NO_6$ (479.58), MS (ESI): 480 ($M + H^+$).

5

Beispiel XV

(1R,3S)-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure

10



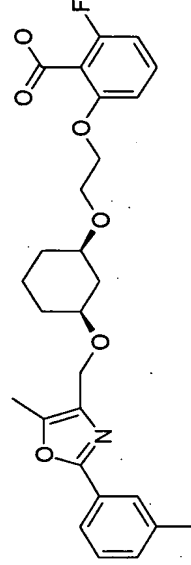
Aus Toluol-4-sulfonsäure-((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 2-Hydroxybenzoesäuremethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 465.55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS (ESI): 466 ($M + H^+$).

15

Beispiel XVI

(1R,3S)-2-Fluoro-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure

20



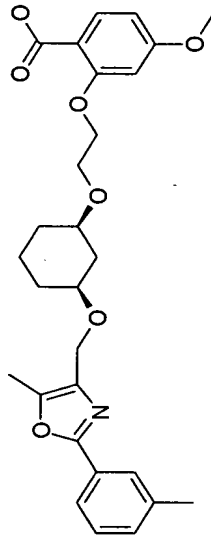
- Aus Toluol-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 2-Fluoro-6-hydroxy-benzoesäuremethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-2-Fluoro-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 483.54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$), MS (ESI): 484 ($M + H^+$).

5

Beispiel XVII

(1R,3S)-2-Fluoro-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure

10



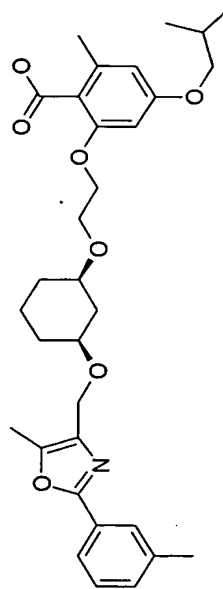
- Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 4-Methoxy-2-hydroxy-benzoesäuremethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-2-Fluoro-6-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 495.58 ($C_{28}H_{33}NO_7$), MS (ESI): 496 ($M + H^+$).

15

Beispiel XVIII

(1R,3S)-4-Isobutoxy-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure

20



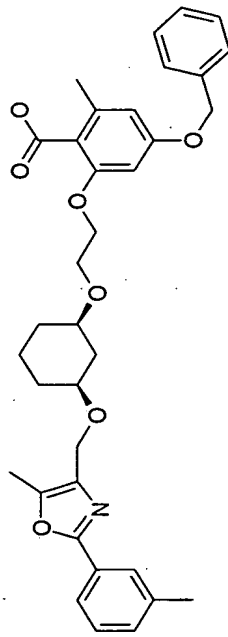
- Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 4-Isopropoxy-2-hydroxy-6-methyl-benzoesäureethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-4-Isobutoxy-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 551.69 ($C_{32}H_{41}NO_7$), MS (ESI): 552 ($M + H^+$).

5

Beispiel XIX

(1R,3S)-4-Benzoyloxy-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure

10



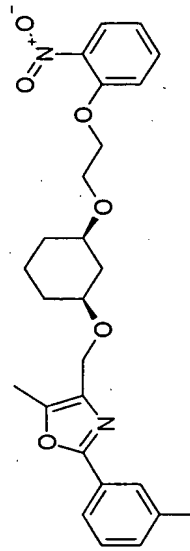
- Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 4-Benzoyloxy-2-hydroxy-6-methyl-benzoesäureethylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-4-Benzoyloxy-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-benzoesäure mit dem Molekulargewicht 585.70 ($C_{35}H_{39}NO_7$), MS (ESI): 586 ($M + H^+$).

15

Beispiel XX

(1S,3R)-5-Methyl-4-[3-[2-(2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxy]methyl-2-m-tolyl-oxazol

20

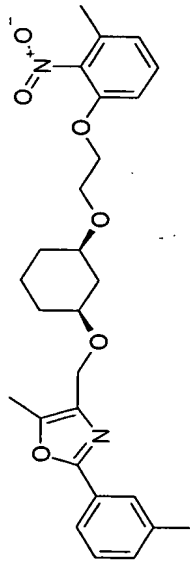


Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 2-Hydroxynitrobenzol erhält man analog zu Beispiel XIV (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol mit dem Molekulargewicht 466.54 ($C_{26}H_{30}N_2O_8$), MS (ESI): 467 ($M + H^+$).

Beispiel XXI

(1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(3-methyl-2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol

10

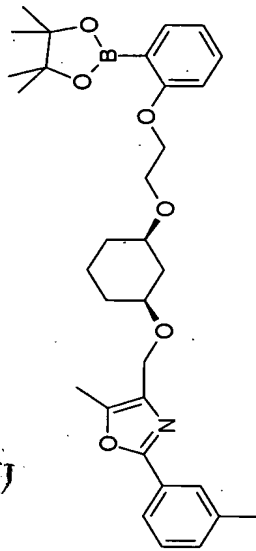


Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 6-Methyl-2-hydroxynitrobenzol erhält man analog zu Beispiel XIV (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-(3-methyl-2-nitro-phenoxy)-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol mit dem Molekulargewicht 480.57 ($C_{27}H_{32}N_2O_8$), MS (ESI): 481 ($M + H^+$).

Beispiel XXII

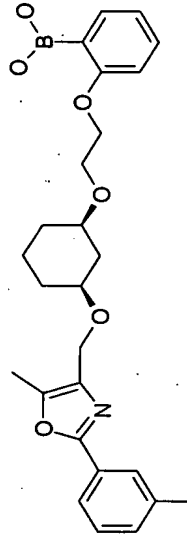
(1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2[dioxaborolan-2-yl])-phenoxy]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol

20



Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2[dioxaborolan-2-yl])-phenol erhält man analog zu Beispiel XIV (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2[dioxaborolan-2-yl])-phenoxy]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol mit dem Molekulargewicht 547.51 ($C_{32}H_{42}BNO_8$), MS (ESI): 548 ($M + H^+$).

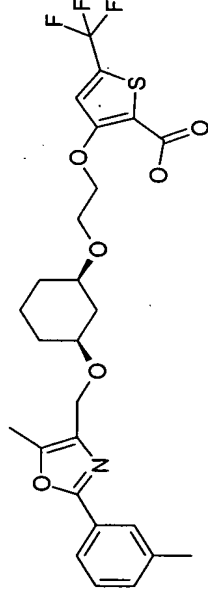
10 (1R,3S)-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-phenylboronsäure



15 Ungereinigtes (1S,3R)-5-Methyl-4-{3-[2-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2[dioxaborolan-2-yl])-phenoxy]-ethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-m-tolyl-oxazol wird in 6 ml THF aufgenommen und mit 0.75 ml 1N HCl versetzt. Nach 3 h rühren bei Raumtemp wird evaporiert und der Rückstand in DMF aufgenommen und durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-2-[2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-phenylboronsäure als farbloses Öl. 465.36 ($C_{26}H_{32}BNO_8$), MS (ESI): 466 ($M + H^+$).

Beispiel XXIII

(1R,3S)-3-[2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carbonsäure



5

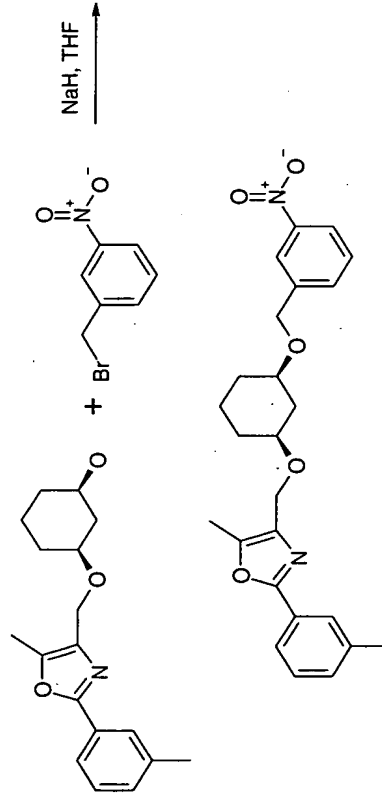
Aus Toluene-4-sulfonsäure ((1R,3S)-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyl ester und 3-Hydroxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carbonsäure-methylester erhält man analog zu Beispiel XIV (1R,3S)-3-[2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethoxy]-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carbon-säure mit dem Molekulargewicht 539.58 ($C_{28}H_{28}F_3NO_6S$), MS (ESI): 540 ($M + H^+$).

10

Beispiel XXIV

(1S,3R)-5-Methyl-4-[3-(3-nitro-benzoyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-2-m-tolyl-oxazol

15



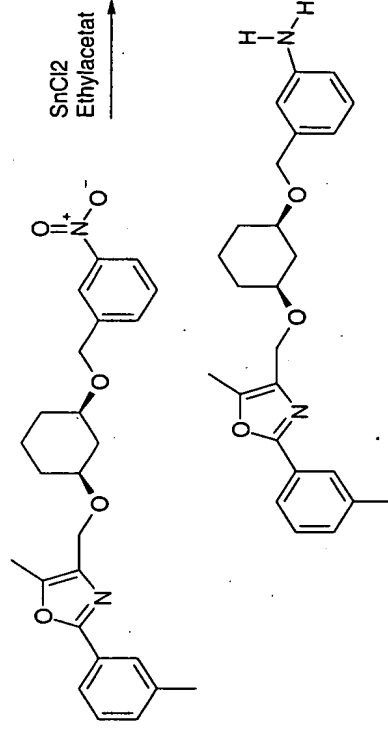
Zu 150 mg 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 3 ml THF gibt man 530 μ l 1M NaHMDS in THF und rührt für 10 min bei RT. 121

mg 3-Nitrobenzylbromid werden zugegeben und bei 60°C für 5 h gerührt. Nach Zugabe von weiterem 3-Nitrobenzylbromid wird über Nacht gerührt. Die Mischung wird in ges. NaCl-Lösung/Essigester aufgenommen. Man trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und evaporiert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-(3-nitro-benzoyloxy)-cyclohexyl-oxymethyl]-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl mit dem Molekulargewicht 436.51 ($C_{25}H_{28}N_2O_5$), MS (ESI): 437 ($M + H^+$).

5

(1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-phenylamin

10

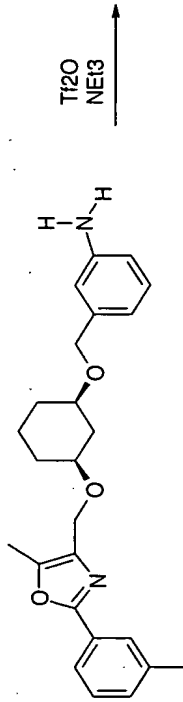


Zu 150 mg (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-(3-nitro-benzoyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-2-m-tolyl-oxazol in 24 ml Essigester gibt man 400 mg Zinn(II)chlorid dihydrat und rührt bei RT. Nach jeweils 8 h werden 400 mg Zinn(II)chlorid dihydrat zugesetzt bis vollständiger Umsatz erreicht ist. Man verdünnt die Mischung mit Essigester und wäscht mit Wasser. Man trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und evaporiert. Der Rückstand wird ohne Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Man erhält (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-phenylamin als farbloses Öl mit dem Molekulargewicht 406.53 ($C_{25}H_{30}N_2O_3$), MS (ESI): 407 ($M + H^+$).

15

20

(1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy methyl]-phenyl]-methansulfonamid



5

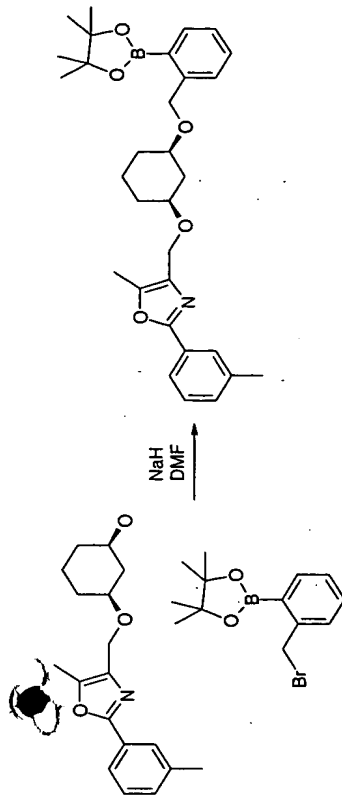
55 mg (1R,3S)-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy methyl]-phenylamin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Man gibt 100 μl Triethylamin gefolgt von 42 μl Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu.

10 Nach 1 h werden 200 μl Wasser zugegeben und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Man verdünnt mit Dichlormethan, wäscht mit 1 n HCL und ges. NaCl-Lösung. Man trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und evaporiert. Der Rückstand wird RP-HPLC gereinigt. Man erhält (1R,3S)-C,C,C-Trifluoro-N-[3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy methyl]-phenyl]-methansulfonamid als farbloses Öl mit dem Molekulargewicht 538.59 ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$), MS (ESI): 539 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15

Beispiel XXV

20 (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyloxy]-cyclohexyloxy methyl]-2-m-tolyl-oxazole



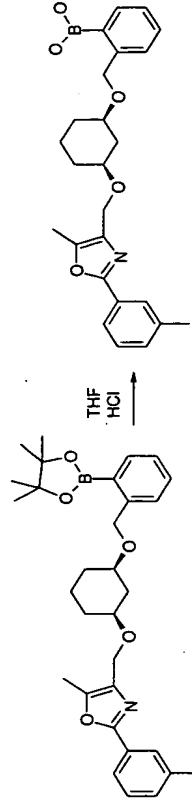
Zu 300 mg 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 5 ml DMF gab man 60 mg (1,6 mmol) NaH und rührte für 10 min bei RT. Nach

5 Zugabe von 335 mg 2-(2-Bromomethyl-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan wird bis zum max. Umsatz gerührt und mit MeOH gequench.

Man nimmt in ges. NaCl-Lösung/Ethylacetat auf, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der

10 Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyloxy]-cyclohexyloxy methyl]-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl. $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{BNO}_5$ (517.48), MS (ESI): 518 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15 (1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy methyl]-benzylboronsäure

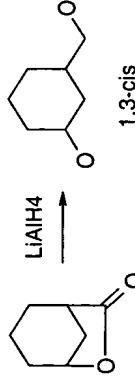


20 Zu 300 mg (1S,3R)-5-Methyl-4-[3-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyloxy]-cyclohexyloxy methyl]-2-m-tolyl-oxazol in 5 ml THF gibt man 1 ml 1 N HCl und rührt bei RT bis zum vollständigen Umsatz. Man entfernt das

Lösungsmittel im Vakuum und reinigt die Verbindung durch RP-HPLC. Man erhält (1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoboronsäure als farbloses Öl. $C_{25}H_{30}BNO_5$ (435.33), MS (ESI): 436. ($M + H^+$).

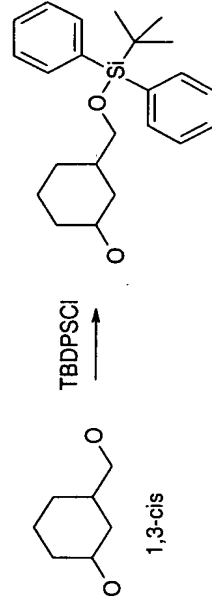
5 Beispiel XXVI

Cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol



10 10 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-one werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit 160 ml einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt und durch Zugabe einer 5%igen Zitronensäurelösung ein neutraler pH-Wert eingestellt. Das Tetrahydrofuran wird im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 10.5 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol als farbloses Öl. $C_7H_{14}O_2$ (130.13), Rf (Ethylacetat) = 0.14.

(1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol

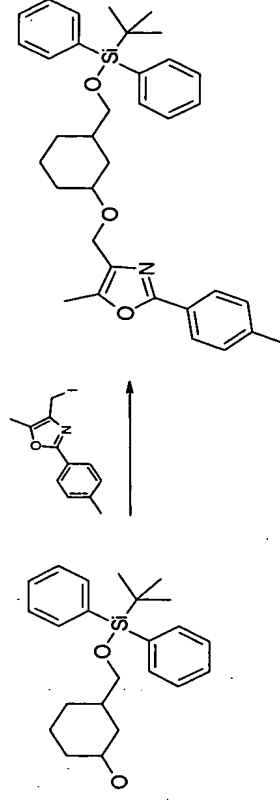


25 10.5 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und mit 23 ml tert-Butyl-diphenyl-silanylchlorid, 8.0 g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird 12 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 300 ml Ethylacetat gelöst und fünfmal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 27.0 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol als Öl. $C_{23}H_{32}O_2Si$ (368.6), Rf (n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.42.

4-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol

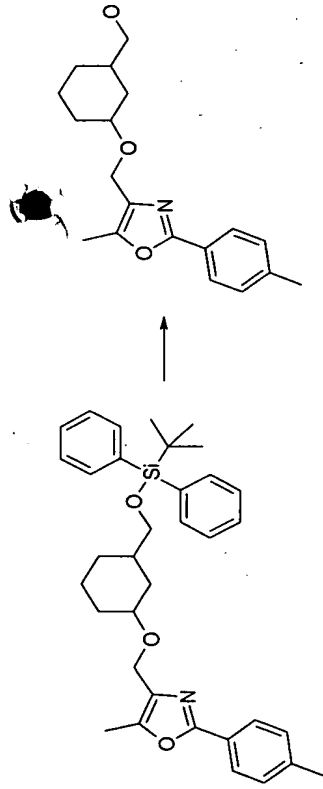
10



6.4 g (1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol werden mit 6.5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazole in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 2 g Natriumhydrid und 5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazole zugegeben. Nach 4 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 400 ml Ethylacetat verdünnt und fünfmal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 6.8 g 4-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol als Öl. $C_{35}H_{43}NO_3Si$ (553.28), Rf (n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.50.

25

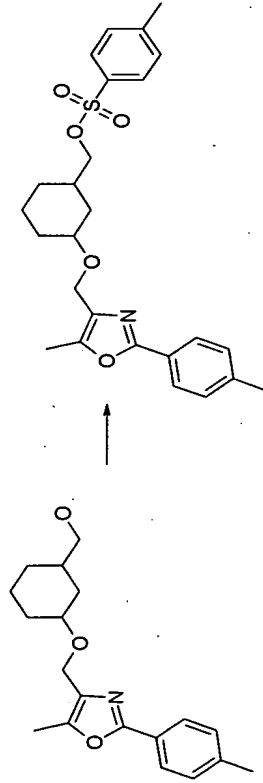
[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol



- 5 6.8 g 4-((1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyl-oxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl-oxazoline werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 40 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Es wird 1 Stunde auf 50°C erwärmt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 5:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 1.0 g [(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol als Öl. C₁₉H₂₅NO₃ (315.42), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.13.

10

Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl ester



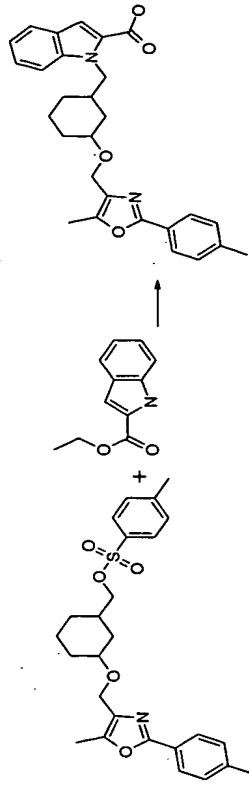
15

- 15 1 g [(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol werden zusammen mit 730 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid, 0.7 ml Triethylamin und 50 mg Dimethylaminopyridin in 20 ml Dichlormethan gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase über MgSO₄

getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.5 g Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl ester als braunes Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. C₂₆H₃₁NO₅S (469.60), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.50.

5

1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-indole-2-carbonsäure



10

120 mg 1H-Indole-2-carbonsäureethylester werden in 5ml Dimethylformamid gelöst und mit 25 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 30 Minuten werden 100 mg Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl ester, gelöst in 1 ml

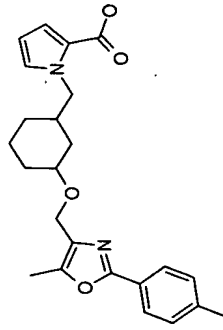
- 15 Dimethylformamid, zugegeben. Es werden nochmals 25 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden auf 60°C erwärmt. Durch Zugabe von 50 ml Methyl-tert-butylether wird das Gemisch verdünnt und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Nach Gefriertrocknung erhält man 36 mg 1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-indole-2-carbonsäure als Lyophilisat. C₂₈H₃₀N₂O₄ (458.56), MS(ESI) = 459 (M+H⁺).

20

Beispiel XXVII

25

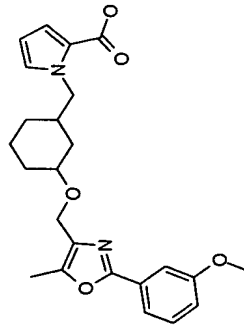
1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-pyrrole-2-carbonsäure



Analog zu **Beispiel XXVI** wurde aus Toluene-4-sulfonsäure-(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester und 1H-Pyrrole-2-carbonsäureethylester 1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-1H-pyrrole-2-carbonsäure erhalten, C₂₄H₂₈N₂O₄ (408.50), MS(ESI) = 409 (M+H⁺).

10 **Beispiel XXVIII**

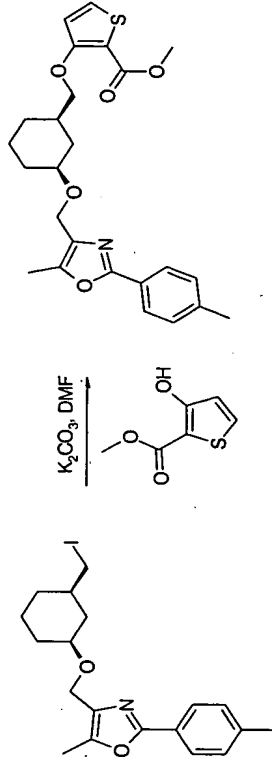
1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethyl]-1H-pyrrole-2-carbonsäure



Analog zu **Beispiel XXVI** wurde aus 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole, (1S,3R)/(1R,3S)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol und 1H-Pyrrole-2-carbonsäureethylester 1-[(1S,3R)/(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethyl]-1H-pyrrole-2-carbonsäure erhalten, C₂₄H₂₈N₂O₅ (424.50), MS(ESI) = 425 (M+H⁺).

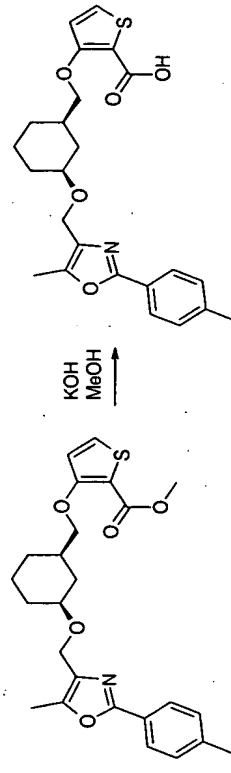
Beispiel XXIX

3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester-thiophen-2-carbonsäuremethylester:



5 50 mg 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol in 2 ml DMF werden mit 27 mg 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäuremethylester und 67 mg Kaliumcarbonat versetzt und 2 h bei 90 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser und MTBE werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Essigester 5/1) liefert 12 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester-thiophen-2-carbonsäuremethylester als gelbes Öl. C₂₅H₂₉N₂O₅S (455.58); LCMS (ESI): 456,1 (MH⁺).

3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester-thiophen-2-carbonsäure:

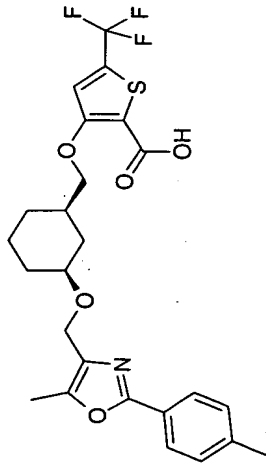


15 12 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylester-thiophen-2-carbonsäuremethylester werden in 1 ml Methanol gelöst und mit 10 Tropfen 2N KOH versetzt und bei RT 1 h gerührt. Dann werden 2 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung und MTBE zugesetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über

MgSO₄ getrocknet und eingeengt, wobei 9,4 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl(methyloxy)-thiophen-2-carbonsäure erhalten werden.
C₂₄H₂₇NO₅ (441,55); LCMS(ESI): 442,1 (MH⁺).

5 Beispiel XXX

3-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäure



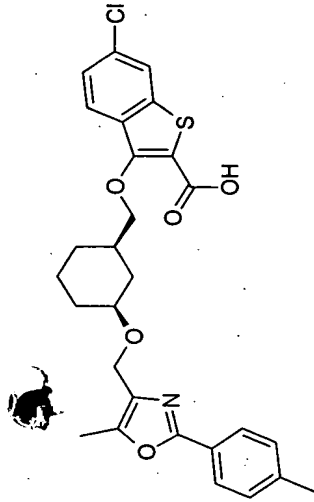
10

Analog zu **Beispiel XXIX** erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 3-Hydroxy-5-trifluormethylthiophen-3-carbonsäuremethylester 3-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäure als Racemat.
C₂₅H₂₆F₃NO₅ (509,55), LCMS(ESI): 510,1 (MH⁺).

Beispiel XXXI

6-Chlor-3-[3-(5-methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzol[b]thiophen-2-carbonsäure

20



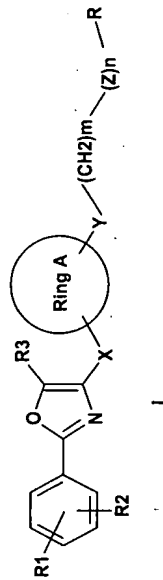
Analog zu **Beispiel XXIX** erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 6-Chlor-3-hydroxybenzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester 6-Chlor-3-[3-(5-methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure als Racemat.
C₂₈H₂₈ClNO₅ (526,06), LCMS(ESI): 526,1 (MH⁺).

5

10

1. Verbindungen der Formel I

5



worin bedeuten:

- 10 Ring A (C₃-C₆)-Cycloalkandiyl, (C₃-C₆)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 15 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, Cl, SF₅, S-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, Phenoxy, OCF₂CHF₂, OCF₂CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, O-(C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy;
- 20 R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl;
- X (C₁-C₆)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- Y S, O, Bindung;
- 25 m 1 bis 3;
- n 0 oder 1;

Z O, S, CO oder CO-NH;

- R H, OH, CH₂-CO-NH-OH, CH₂-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CH₂-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkoxy, NR₄R₅ oder ein 5 - 12 gliedriger mono- oder bicyclischer, ungesättigter, teilweise ungesättigter oder gesättigter Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten und benzanneliert sein kann, wobei der 5-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, CN, SH, COOH, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy, NHSO₂CF₃ oder B(OH)₂ kann;
- 10

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

- 15 R5 OH, NH₂, SO₂-CF₃, SO₂-Phenyl-CF₃, CO-CF₃, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch CH₃ und COOH;

- R4 und R5 zusammen mit dem sie tragenden N-Atom einen 5 gliedrigen aromatischen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls wiederum an einen aromatischen 5 - 7 gliedrigen Ring mit gegebenenfalls ein bis vier N-Atomen anneliert ist und substituiert sein kann durch: F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂CH₃, CN, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-Phenyl, Phenoxy;
- 25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

30

- Ring A (C₃-C₆)-Cycloalkandiyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, und

X (C₁-C₆)-Alkandiyol, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann.

5 3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl und

X CH₂-O.

10

4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl;

15

X CH₂-O;

Y O.

20

5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin der zentrale Cycloalkan-1,3-diylring cis verknüpft ist

25 6. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin bedeuten

R1/R2 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy;

R3 (C₁-C₄)-Alkyl.

30

7. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten

Y O;

m 3;

5 n 0.

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten

10

Y O;

m 2;

15 n 0.

9. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten

20

Y O;

m 2;

25 n 1;

Z O.

30 10. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten

Y O;

m 1;

n 0;

5

11. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5 und 6, worin bedeuten

Y Bindung;

10

m 1;

n 0.

15

12. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5 und 6, worin bedeuten

Y Bindung;

20

m 1;

n 1;

25 Z O.

13. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin bedeuten

30 Y O;

m 3;

n

R

Tetrazol, NHSO_2CF_3 .

5

14. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und 8, worin bedeuten

Y O;

10

m 2;

n 0;

15 R

Tetrazol, NHSO_2CF_3 oder NR_4R^5 , das für Indol oder 6-Azaindol steht und substituiert sein kann durch F, Br, CN, COOH , $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ oder Benzoxo.

20 15.

Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und 9, worin bedeuten

Y O;

25 m 2;

n 1;

Z O;

30

R Phenyl oder Thiophen, die weitere Substituenten wie F, COOH , $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, NO_2 , CF_3 , Benzylloxy oder B(OH)_2 tragen können.

16. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und 10, worin bedeuten:

5

Y O;

m 1;

10

n O;

R Phenyl-NHSO₂CF₃, Phenyl-B(OH)₂ tragen kann.

15

17. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5, 6 und 11, worin bedeuten

Y

Bindung;

20

m 1;

n

O;

25

R NR4R5, das für Pyrrol oder Indol steht und durch COOH substituiert ist.

18.

Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3, 5, 6 und 12, worin bedeuten

30

Y

Bindung;

m

1;

n 1;

Z O;

5

R Thiophen oder Benzothiophen, die substituiert sein können durch COOH, Cl, CF₃.

10

19. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18.

20.

Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

15

21.

Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und ein oder mehrere Lipid- oder

20 Triglycerid-senkende Wirkstoffe

22.

Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

25

23.

Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

30

24. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

5

25. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

10

26. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

15

27. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

20

28. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

25

29. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

30

30. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

31. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

5

32. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

10

33. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.

15

34. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

20

35. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

25

36. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.

30

37. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger

vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

5

Zusammenfassung

DEAV/2003/0015

Dr.WI

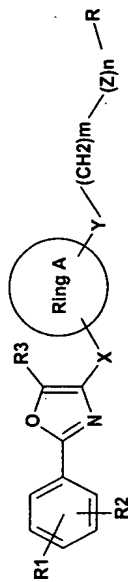
1,3-substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen; Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft 1,3-substituierte Cycloalkylderivate mit sauren, meist heterocyclischen Gruppen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es werden Verbindungen der Formel I,



I

15 worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.